



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 466**

51 Int. Cl.:
B29C 67/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04812597 .5**

96 Fecha de presentación : **30.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1706254**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2006**

54 Título: **Fijación controlada por temperatura.**

30 Prioridad: **01.12.2003 US 725698**
01.10.2004 US 957022

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.04.2011

73 Titular/es:
ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS Inc.
3200 Lakeside Drive
Santa Clara, California 95054, US

72 Inventor/es: **Gale, David C.;**
Huang, Bin;
Abbate, Anthony y
Pacetti, Stephen D.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 356 466 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Fijación controlada por temperatura.

Antecedentes

5 La angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) es un procedimiento para tratar cardiopatías. Un cirujano introduce un conjunto de catéter con una parte de globo por vía percutánea en el sistema cardiovascular de un paciente a través de la arteria braquial o femoral. El cirujano hace avanzar el conjunto de catéter a través de la vasculatura coronaria hasta que la parte de globo cruza la lesión oclusiva. Una vez en posición, el cirujano infla el globo para comprimir radialmente la placa aterosclerótica de la lesión y remodelar la pared vascular. Entonces el cirujano desinfla el globo para retirar el catéter.

10 Un avance en la PTCA implicó el uso de una endoprótesis intravascular. Mecánicamente, las endoprótesis vasculares actúan como estructuras, manteniendo físicamente abierta y, si se desea, expandiendo, la pared vascular. Típicamente, las endoprótesis vasculares se comprimen para su inserción a través de pequeños vasos, y después se expanden hasta un diámetro mayor una vez en posición. La Patente de Estados Unidos N° 4.733.665, expedida a Palmaz; la Patente de Estados Unidos N° 4.800.882, expedida a Gi-anturco; y la Patente de Estados Unidos N° 4.886.062, expedida a Wiktor, desvelan ejemplos de endoprótesis vasculares para PTCA.

15 Antes de que pueda realizarse este procedimiento, debe fabricarse el equipo para el procedimiento. La fijación de la endoprótesis vascular es una etapa crítica en la fabricación de este equipo, ya que la retención de la endoprótesis vascular depende de ello. Generalmente, la fijación de la endoprótesis vascular es el acto de fijar la endoprótesis vascular al catéter de administración o al globo de administración, de forma que permanezca fijada al catéter o el globo hasta que el médico desee depositar la endoprótesis vascular en el sitio de tratamiento. La tecnología actual de fijación de endoprótesis vasculares es sofisticada. Hace poco tiempo, un proceso usaba un aparato de fijación de rodillo. Esto dañaba muchos recubrimientos poliméricos debido a su inherente acción de cizalla. A continuación llegó la fijación con collar; en ésta, hay unas mordazas metálicas montadas en lo que es esencialmente una llave de sujeción. Las mordazas se mueven en una dirección puramente radial. No se esperaba que este movimiento cizallara el recubrimiento, porque aplicaba fuerzas únicamente perpendiculares a la superficie de la endoprótesis vascular. Pero algunas geometrías de endoprótesis vasculares requieren que los puntales de la endoprótesis vascular se mantengan en tijera durante la fijación. En esas geometrías, incluso si el aparato de fijación sólo impone fuerzas perpendiculares, la acción de tijera de los puntales de la endoprótesis vascular confiere una cizalla. Finalmente, el iris o aparato de fijación de cuñas deslizantes confiere principalmente fuerzas perpendiculares con una cierta cantidad de cizalla tangencial.

20 Para usar un aparato de fijación de rodillo, en primer lugar se desliza la endoprótesis vascular holgadamente en la parte de globo del catéter. Este conjunto se coloca entre las placas del aparato de fijación de rodillo. Con un aparato de fijación de rodillo automático, las placas se aproximan y aplican una cantidad específica de fuerza. Entonces se mueven hacia atrás y hacia delante en una distancia establecida en una dirección que es perpendicular al catéter. El catéter rueda hacia atrás y hacia delante y con este movimiento, y el diámetro de la endoprótesis vascular se reduce. El proceso puede dividirse en más de una etapa, cada una con su propio nivel de fuerza, distancia de desplazamiento y número de ciclos. Con respecto a una endoprótesis vascular con un recubrimiento de un fármaco eluyente, este proceso confiere una gran cantidad de cizalla a la endoprótesis vascular en una dirección perpendicular al catéter o a la pared del catéter. Adicionalmente, según se fija la endoprótesis vascular, hay un movimiento relativo adicional entre la superficie de la endoprótesis vascular y las placas de fijación. Como resultado, este proceso de fijación tiende a dañar el recubrimiento de fármaco que eluye de la endoprótesis vascular.

25 El aparato de fijación de collar es igualmente conceptualmente simple. Un collar con llave de sujeción convencional está equipado con varias mordazas triangulares. Estas mordazas se mueven en una dirección radial según se gira un anillo exterior. Para usar este aparato de fijación se coloca holgadamente la endoprótesis vascular en la parte de globo de un catéter y se inserta en el espacio central entre las mordazas. Al girar el anillo exterior, provoca que las mordazas se muevan hacia dentro. Una cuestión con este dispositivo es determinar o calcular el punto final de fijación. Un esquema es diseñar las mordazas de forma que cuando se cierran completamente, se toquen, y quede un agujero central de un diámetro conocido. Usando esta metodología, al girar el collar sobre los topes del collar, fija la endoprótesis vascular en el diámetro exterior conocido. Aunque esto parece lo ideal, puede dar lugar a problemas. Los puntales de la endoprótesis vascular tienen una tolerancia según su espesor. Adicionalmente, el proceso de plegar globos no adaptados no es reproducible de forma exacta. Consecuentemente, el aparato de fijación de collar ejerce una cantidad de fuerza distinta sobre cada endoprótesis vascular con objeto de conseguir el mismo tamaño final. Salvo que esta fuerza, y el diámetro final fijado, se elijan cuidadosamente, la variabilidad del tamaño de la endoprótesis vascular y del globo pueden producir un daño en el recubrimiento de la endoprótesis vascular o en el globo.

30 Adicionalmente, aunque las mordazas del collar se mueven en una dirección radial, se aproximan entre sí al fijar. Esta acción, combinada con el movimiento en tijera de los puntales, confiere una cizalla tangencial sobre los recubrimientos que también puede producir daños. Finalmente, las superficies de contacto real del aparato de fijación de collar son las puntas de las mordazas. Estas superficies son bastante pequeñas, y sólo forman una

superficie cilíndrica en el punto final de la fijación. Antes de ese punto, la carga que se está aplicando sobre la superficie de la endoprótesis vascular es discontinua.

5 En el aparato de fijación de cuñas deslizantes o de iris, unas secciones angulares adyacentes se mueven hacia dentro y se retuercen, muy parecido a las láminas en la apertura de una cámara. Este aparato de fijación puede diseñarse para que tenga dos tipos diferentes de puntos finales. Puede detenerse en un diámetro final o puede aplicar una fuerza fija y permitir que el diámetro final varíe. A partir de la discusión sobre el aparato de fijación de collar, existen unas ventajas al aplicar un nivel fijo de fuerza, ya que las variaciones en el tamaño de los puntales y el tamaño del globo no cambiarán la fuerza de fijación. Las cuñas deslizantes confieren principalmente fuerzas perpendiculares, que son las menos dañinas para los recubrimientos de las endoprótesis vasculares. Según se deslizan las cuñas una sobre la otra, confieren una cierta fuerza tangencial. Pero el daño por cizalla es a menudo igual o menor que el del aparato de fijación de collar. Finalmente, el aparato de fijación de cuñas deslizantes presenta una superficie interior prácticamente cilíndrica a la endoprótesis vascular, incluso cuando fija. Esto significa que las cargas de fijación se distribuyen por toda la superficie exterior de la endoprótesis vascular.

15 Todos los métodos de fijación de endoprótesis vasculares actuales se desarrollaron para endoprótesis vasculares totalmente metálicas. Los metales de las endoprótesis vasculares, tales como acero inoxidable, son duraderos y soportan el maltrato. Cuando la fijación era demasiado intensa, habitualmente dañaba el globo subyacente, no la endoprótesis vascular. Pero los recubrimientos poliméricos suponen unos retos diferentes.

20 Además, como parte de la fabricación de una endoprótesis vascular polimérica, el frágil material polimérico se corta con láser. La naturaleza frágil del polímero y el estrés inducido por el corte con láser a menudo provoca un agrietamiento por estrés en la endoprótesis vascular polimérica.

25 En el ámbito de las endoprótesis vasculares de elución de fármacos, los fármacos se depositan habitualmente en la endoprótesis vascular en combinación con un polímero o mezclados en el polímero de endoprótesis vasculares poliméricas. Este depósito recubre típicamente todas las superficies de la endoprótesis vascular, o provoca que el fármaco se distribuya a lo largo de la endoprótesis vascular polimérica. Entonces la endoprótesis vascular se fija en el catéter. En general, los recubrimientos poliméricos son más blandos, débiles y menos duraderos que el material de la endoprótesis vascular subyacente. Tras la fijación con un fijado de cuñas deslizantes, y siguiendo los protocolos de fijación para la endoprótesis vascular particular, habitualmente se observan daños en el recubrimiento. Las Figs. 1 y 2 muestran un recubrimiento de Elasteon 80A (un poliuretano) sobre alcohol de polietileno-co-vinilo (EVAL) después de la fijación, la sujeción y el ensayo de expansión en húmedo.

30 La sujeción es un proceso que se realiza después de la fijación para incrementar adicionalmente la retención de la endoprótesis vascular. Una funda externa retiene la endoprótesis vascular fijada. Simultáneamente se aplica presión y calor a la sección de globo de la endoprótesis vascular. Bajo esta acción, el material del globo se deforma ligeramente, moviéndose entre los puntales. En un ensayo de expansión en húmedo, el conjunto final de la endoprótesis vascular en el catéter se sumerge en agua desionizada a 37°C durante 30 segundos. Después se infla el globo según las instrucciones del dispositivo hasta al menos una presión nominal (8 atmósferas). Tras mantener esta presión durante 30 segundos, se desinfla el globo y se retira la endoprótesis vascular. Después de secar, la endoprótesis vascular puede examinarse mediante microscopía óptica o microscopía electrónica de barrido para evaluar los daños en el recubrimiento.

40 El propósito principal del polímero en el recubrimiento de la endoprótesis vascular es contener el fármaco y controlar su liberación a una tasa deseada. Otras especificaciones obvias para el polímero son un alto nivel de biocompatibilidad vascular, y la capacidad de ser flexible y alargarse para acomodarse a la expansión de la prótesis vascular sin agrietarse ni descamarse. El cumplimiento de todos estos objetivos teniendo a la vez un alto nivel de dureza y resistencia para soportar los procesos de fijación convencionales, puede suponer un reto.

45 Se requiere un proceso de fijación que minimice el daño a los recubrimientos poliméricos de las endoprótesis vasculares. Además, también se requiere un proceso de fijación que minimice el estrés o la tensión interna del sustrato polimérico de una endoprótesis vascular polimérica.

En los documentos US 6.293.959, US 2.003/0208254, US 2002/0035774 y US 6309402 se describen varios sistemas de endoprótesis vasculares.

50 El documento US 2002/0143382 describe un método para proteger una pieza de trabajo recubierta durante su fabricación o reconfiguración. La dureza del recubrimiento de la pieza de trabajo se incrementa temporalmente ajustando su temperatura preexistente para que esté más cerca de su temperatura de transición vítrea.

55 El documento US 5.795.318 describe una endoprótesis vascular temporal que comprende una bobina tubular de un material termoplástico y un elemento calentador hecho de un material tubular o una película con una película metálica de un elemento calentador resistente al calor recubriendo la misma. El documento US 6.056.906 describe un sistema de cátodo intravascular para implantar una endoprótesis vascular dentro de un vaso sanguíneo. La endoprótesis vascular es una endoprótesis vascular conductora eléctrica. Las endoprótesis vasculares recubiertas no se describen.

Sumario

5 La actual invención comprende varias realizaciones, algunas de las cuales están relacionadas con métodos extracorpóreos de fabricación de dispositivos médicos o dispositivos médicos implantables. Estos dispositivos comprenden piezas con recubrimientos. El recubrimiento comprende un polímero o una combinación de polímeros, y opcionalmente fármaco(s). La pieza que comprende el recubrimiento se fija en otra parte del dispositivo o en un dispositivo aparte. En algunas realizaciones, la fijación se realiza a temperaturas no ambientales. A veces, la fijación a temperaturas no ambientales comprende cambiar la temperatura del recubrimiento, de la pieza que comprende el recubrimiento, del dispositivo médico, del dispositivo de fijación o cualquier combinación de estos. Asimismo, los dispositivos médicos fabricados usando estos métodos, y los dispositivos para implementar estos métodos, también son parte de esta invención. En algunas realizaciones, el dispositivo médico es o comprende una endoprótesis vascular.

15 Se usan perfiles de calentamiento y enfriamiento específicos en diferentes realizaciones de la invención. Por ejemplo, las realizaciones de métodos de fijación incluyen el ajuste de la temperatura del recubrimiento a una temperatura diana, seguido de una etapa de fijación; el ajuste de la temperatura del recubrimiento hasta una temperatura diana y el mantenimiento de la temperatura del recubrimiento dentro de más o menos 5°C de la temperatura diana durante la etapa de fijación; el ajuste de la temperatura del recubrimiento hasta una temperatura diana, seguido de la fijación, de forma que la temperatura del recubrimiento permanezca dentro de más o menos 10°C de la temperatura diana durante la etapa de fijación; y el ajuste de la temperatura del recubrimiento hasta una temperatura del recubrimiento hacia la temperatura diana durante una etapa de fijación. Como alternativa, la temperatura del recubrimiento puede ajustarse en primer lugar hasta una temperatura diana cerrando a continuación las mordazas del aparato de fijación. Después de eso, la temperatura puede ajustarse a una segunda temperatura, seguido de la apertura de las mordazas del aparato de fijación.

25 Se describen realizaciones en las que la temperatura diana toma unos valores basados en la Tg e intervalos alrededor de la Tg, siendo la finalidad de algunas realizaciones minimizar simultáneamente el fallo por deformación y deslaminación durante la fijación. En algunas realizaciones, la temperatura diana depende en última instancia del modo de fallo predominante del recubrimiento polimérico, de la Tg del recubrimiento, de la dureza Shore D del recubrimiento polimérico a temperatura ambiente y de la dureza Shore del recubrimiento polimérico a la temperatura diana, entre otros factores.

30 Un método típico de la invención comprende elegir una temperatura diana basándose en el comportamiento mecánico del material, a veces el comportamiento durante la fijación. El método comprende adicionalmente yuxtaponer el cierre de las mordazas de fijación con el ajuste de la temperatura del recubrimiento o la pieza en cualquier combinación. Por ejemplo, los siguientes regímenes de calentamiento o de enfriamiento son prácticos:

- ajustar la temperatura del recubrimiento o de la pieza hasta una temperatura diana, seguido de una etapa de fijación;
- 35 • ajustar la temperatura del recubrimiento o de la pieza hasta una temperatura diana durante una etapa de fijación;
- ajustar la temperatura del recubrimiento o de la pieza hasta una temperatura diana y mantener la temperatura del recubrimiento o la pieza en más o menos 5°C de la temperatura diana durante una etapa de fijación;
- 40 • ajustar la temperatura del recubrimiento o de la pieza hasta una temperatura diana, seguido de una fijación tal que la temperatura del recubrimiento o la pieza permanece en más o menos 10°C de la temperatura diana durante una etapa de fijación;
- ajustar la temperatura del recubrimiento o de la pieza hasta una temperatura distinta a la temperatura ambiente hacia una temperatura diana, y continuar el ajuste de la temperatura del recubrimiento o la pieza hacia la temperatura diana durante una etapa de fijación; y
- 45 • cualquiera de estos regímenes puede acoplarse opcionalmente con un calentamiento continuo durante un tiempo después de la fijación - bien mientras se aplica la presión de fijación o después de haber eliminado la presión.

50 En estas realizaciones, o en otras, el régimen de calentamiento puede comprender cerrar el aparato de fijación, ajustar la temperatura de la pieza a una segunda temperatura y abrir el aparato de fijación, en las que la segunda temperatura es mayor o menor que la temperatura diana. Algunos dispositivos médicos comprenden adicionalmente un catéter. En esos dispositivos, la etapa de fijación de los métodos de la invención puede usarse para unir la pieza al catéter.

55 Los métodos de la invención pueden usarse en una variedad de materiales poliméricos que incluyen aquellos caracterizados por tener una Tg por encima de la temperatura ambiente. En algunas realizaciones, los métodos actúan sobre materiales poliméricos que comprenden resinas de ABS; polímeros acrílicos y copolímeros acrílicos; copolímeros de acrilonitrilo-estireno; resinas alquídicas; biomoléculas; éteres de celulosa; celulosas;

5 copoli(éter-ésteres); copolímeros de ácidos policarboxílicos y ácidos poli-hidroxicarboxílicos; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas; cianoacrilatos; resinas epoxi; copolímeros de alcohol vinílico y etileno; copolímeros de etileno-metacrilato de metilo; copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímeros de etileno- α -olefínicos; poli(aminoácidos); poli(anhídridos); metacrilatos de polibutilo; poliamidas de ésteres; poliuretanos de ésteres; poliuretanos de éteres; poliiminocarbonatos; poli(ortoésteres); poliuretanos de silicona; poliariatos de tirosina; policarbonatos derivados de tirosina; poliácridatos; ácido poliacrílico; ácidos poliacrílicos; poliacrilonitrilo; poliacrilonitrilo; oxalatos de polialquileno; poliamidas; poliaminoácidos; polianhídridos; policarbonatos; ácidos policarboxílicos; policianoacrilatos; poliésteres; poliéteres; ácidos polihidroxicarboxílicos; poliimidias; poliisobutileno y copolímeros de etileno- α -olefínicos; policetonas; polimetacrilatos; poliolefinas; polioortoésteres; polioximetilenos; polifosfacenos; polifosfoésteres; polifosfoéster uretanos; polifosfoésteres; polifosfoésteres-uretano; poliuretanos; polivinilos aromáticos; ésteres de polivinilo; éteres de polivinilo; polivinilcetonas; haluros de polivinilideno; siliconas; almidones; copolímeros de vinilo copolímeros vinil-olefínicos; y polímeros y copolímeros de haluros de vinilo. Algunas realizaciones eligen el grupo de polímeros para excluir específicamente uno cualquiera o cualquier combinación de los polímeros enumerados anteriormente.

15 Algunos ejemplos específicos de polímeros útiles para algunas realizaciones incluyen los siguientes polímeros: almidón, alginato sódico, triacetato de rayón, rayón, fluoruro de polivinilideno, cloruro de polivinilideno, polivinilpirrolidona, polivinil metil éter, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, poliestireno, poliisocianato, poliisobutileno, polietilenglicol, polidioxanona, policaprolactona, policaprolactama, KINAR (marca de fluoruro de poli(vinilideno) disponible en Atofina), poliacrilonitrilo, policarbonato de trimetileno, ácido poli-L-láctico, poli(lactida-co-glicólido), polihidroxivalerato, poli(hidroxibutirato-co-valerato), poli(hidroxibutirato-co-hidroxivalerato), poli(hidroxibutirato), poliglicólido, ácido poliglicólico, poli(D,L-lactida-co-L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(D,L-lactida), poli(4-hidroxibutirato), poli(3-hidroxibutirato), poli(3-hidroxivalerato), Nylon 66, ácido hialurónico, fibrinógeno, fibrina, elastina-colágeno, colágeno, propionato de celulosa, nitrato de celulosa, butirato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa, celulosa, celofán, carboximetil celulosa o polimetacrilato de (2-hidroxi-etilo), quitina, quitosano, EVAL, polimetacrilato de butilo, ácido poli-D,L-láctico, poli(D,L-lactida), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poli(hidroxivalerato), poli(iminocarbonato), poli(lactida-co-glicólido), ácido poli-L-láctico, poli(N-acetilglucosamina), policarbonato de trimetileno, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, fluoruro de polivinilideno, poli(fluoruro de vinilideno-co-clorotrifluoroetileno), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropeno), polianhídrido, polioortoéster, poliuretano, alcohol polivinílico, cloruro de polivinilo, rayón, SOLEF 21508 (formulación disponible en Solvay Solexis) y PEO/PLA. Algunas realizaciones eligen el grupo de polímeros para excluir específicamente uno cualquiera o cualquier combinación de los polímeros enumerados anteriormente.

35 Algunos métodos de la invención operan sobre piezas que contienen fármacos. En algunas de estas realizaciones, los fármacos se eligen de entre los siguientes tipos: antiproliferativos, antineoplásicos, antiinflamatorios, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antimitóticos, antibióticos, antioxidantes o sus combinaciones.

La temperatura diana puede elegirse de diversas formas. Por ejemplo, la temperatura diana puede estar

- dentro o por debajo del intervalo definido por la definición 1, la definición 2, la definición 3, la definición 4, la definición 5, la definición 6, o la definición 7 del intervalo de Tg del polímero o combinación de polímeros;
- 40 • dentro o por encima del intervalo definido por la definición 1, la definición 2, la definición 3, la definición 4, la definición 5, la definición 6, o la definición 7 del intervalo de Tg del polímero o combinación de polímeros;
- por encima de la temperatura ambiente;
- por encima de la temperatura de la sala;
- entre la temperatura ambiente y la Tg superior del intervalo de Tg;
- 45 • entre la temperatura ambiente y la Tg inferior del intervalo de Tg;
- a o por encima de 80°C;
- entre 80°C y la Tg superior del intervalo de Tg;
- entre 80°C y la Tg inferior del intervalo de Tg; o
- entre 80°C y la temperatura ambiente.

50 Algunas realizaciones de la invención eligen la temperatura diana para evitar la temperatura ambiente o un intervalo alrededor de la temperatura ambiente. Otras realizaciones eligen la temperatura diana de forma que los agentes terapéuticos presentes en el recubrimiento no sufran una descomposición sustancial.

En algunas realizaciones, la temperatura diana se elige de un grupo que excluye específicamente uno cualquiera o cualquier combinación de los intervalos de temperatura descritos anteriormente.

55 Algunas realizaciones de la invención eligen la temperatura diana para minimizar simultáneamente el fallo

por deformación y deslaminación durante la fijación.

La temperatura de templado puede elegirse de entre cualquiera de las temperaturas descritas anteriormente para la temperatura diana. Además, en algunas realizaciones, la temperatura de templado se elige de un grupo que excluye específicamente uno cualquiera o cualquier combinación de los intervalos de temperatura descritos anteriormente.

5

Las diferentes realizaciones de la invención usan varios métodos para conseguir el ajuste de temperatura del material polimérico. Por ejemplo, las siguientes formas de modificar la temperatura están todas en el ámbito de la actual invención:

- poner en contacto el material polimérico o la pieza con una fuente de calor.
- 10 • dirigir un gas calentado al material polimérico o la pieza;
- colocar el material polimérico o la pieza cerca de una superficie caliente para emitir radiación térmica o infrarroja al recubrimiento o pieza recubierta;
- colocar el material polimérico o el material polimérico o la pieza cerca de una superficie caliente para permitir la convección hacia el recubrimiento o la pieza recubierta desde la superficie;
- 15 • calentar las mordazas del aparato de fijación y poner en contacto térmico el material polimérico o la pieza con las mordazas del aparato de fijación;
- para las mordazas de aparato de fijación que permiten el paso de radiación infrarroja, bañar la endoprótesis vascular del catéter con radiación infrarroja;
- 20 • calentar la endoprótesis vascular del catéter en una estufa u horno para pre-equilibrar la endoprótesis vascular del catéter hasta la temperatura deseada antes de la fijación.

Para algunos dispositivos de la invención útiles en los métodos de la práctica de la invención, la fuente de calor está integrada en un dispositivo de fijación. En algunas realizaciones, la pieza se elige entre endoprótesis vasculares autoexpansibles, endoprótesis vasculares con globo autoexpansible y endoprótesis vasculares injertadas.

25 Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 muestra un recubrimiento preparado según el Ejemplo 1, que es un recubrimiento de Elasteon 80A en EVAL tras la fijación, la sujeción y el ensayo de expansión en húmedo.

La Fig. 2 muestra otro recubrimiento preparado según el Ejemplo 1, que es un recubrimiento de Elasteon 80A en EVAL tras la fijación, la sujeción y el ensayo de expansión en húmedo.

30 La Fig. 3 muestra un acabado de Solef 21508 en EVAL realizado usando los procedimientos del Ejemplo 3.

La Fig. 4 muestra otro acabado de Solef 21508 en EVAL, realizado también usando los procedimientos del Ejemplo 3.

La Fig. 5 muestra el esfuerzo de tracción en el límite elástico del polipropileno en función de la temperatura.

35 La Fig. 6 muestra los cambios de la curva de de esfuerzo-tensión de un polímero termoplástico con la temperatura.

La Fig. 7 representa la capacidad térmica frente a la temperatura para un polímero termoplástico típico.

La Fig. 8 muestra una combinación de endoprótesis vascular-dispositivo de administración, en sección transversal.

La Fig. 9 muestra una endoprótesis vascular polimérica tras una fijación térmica.

40 La Fig. 10 muestra la endoprótesis vascular polimérica del Ej. 3 tras una fijación térmica.

Descripción detallada

Las Figs. 1 y 2 muestran que el recubrimiento de la superficie exterior de la endoprótesis vascular, en un caso, se ha pinchado o arrugado, mientras que en el otro, se ha manchado. De forma similar, las Figs. 3 y 4 muestran un acabado de Solef 21508 en EVAL. El Solef 21508 es el polímero termoplástico de poli(hexafluoropropeno-co-fluoruro de vinilideno) más blando disponible en el mercado.

45

Las Figs. 3 y 4 muestran mellas en los puntos altos de los brazos de los puntales. Los puntos más altos de estas dos endoprótesis vasculares muestran un daño similar. Por estas razones, los recubrimientos poliméricos realizados con los polímeros inferiores del durómetro (80A, por ejemplo) frecuentemente nos superan los ensayos de control de calidad. El EVAL, un plástico duro, parece que resiste la fijación convencional, pero tiene una dureza

de 85 shore D. Para comparar, el polietileno de baja densidad usado en los envases de leche es 47-55 shore D.

Algunas realizaciones de esta invención están dirigidas a endoprótesis vasculares que contienen un material de sustrato que es de naturaleza polimérica, y a métodos para fabricar esas endoprótesis vasculares. Algunos métodos se relacionan con fijar la endoprótesis vascular al dispositivo de administración o al globo.

5 En algunas realizaciones, la fijación se realiza a una temperatura mayor que la T_g ; en algunas realizaciones, la fijación se realiza a una temperatura mayor que la temperatura ambiente pero no necesariamente mayor que la T_g . Como una realización de la invención también se contempla un dispositivo para fijar la endoprótesis vascular polimérica en el dispositivo de administración. El dispositivo puede asemejarse a cualquier dispositivo de fijación conocido en la técnica o en este documento. Adicionalmente, el dispositivo se modifica especialmente de forma que puede calentar la endoprótesis vascular durante la fijación. En algunas realizaciones, el dispositivo puede aplicar presión y calor simultáneamente. En estas u otras realizaciones, después de la fijación, el dispositivo de fijación puede mantener la endoprótesis vascular a una elevada temperatura, que puede elegirse de forma que sea mayor que, igual a, o menor que la temperatura diana, o puede elegirse para que excluya específicamente temperaturas mayores que, iguales a, o menores que la temperatura diana. En algunas realizaciones, el dispositivo fija la endoprótesis vascular polimérica mientras la endoprótesis vascular se calienta por otro medio.

En algunas realizaciones, el método de fijación comprende:

colocar la endoprótesis vascular en el dispositivo de fijación;

20 calentar la endoprótesis vascular hasta una temperatura diana el tiempo suficiente como para que la endoprótesis vascular alcance sustancialmente la temperatura diana;

aplicar presión (presión de compresión radial) a la endoprótesis vascular para unirla al dispositivo de administración;

25 mantener la endoprótesis vascular a una presión de compresión radial adecuada para fijarla al dispositivo de administración y mantener la endoprótesis vascular a una temperatura de templado durante un tiempo suficiente para establecer el estado de fijación en la endoprótesis vascular o el recubrimiento polimérico;

retirar la combinación de endoprótesis vascular-dispositivo de administración.

30 La endoprótesis vascular puede calentarse hasta durante una hora, entre 30 segundos y una hora o durante 30 segundos. En algunas realizaciones, la endoprótesis vascular se calienta el tiempo suficiente para que el material se vuelva lo suficientemente dúctil para disminuir adecuadamente la fragilidad de la endoprótesis vascular. Adecuado significa que tenga un valor para el parámetro en cuestión tal que el experto en la materia esperaría de la invención que funcionara en la aplicación en particular. Por ejemplo, "disminuir adecuadamente la fragilidad de la endoprótesis vascular" significa que la fragilidad de la endoprótesis vascular se reduce lo suficiente como para justificar la etapa de calentamiento adicional y el coste y las complicaciones adicionales de la etapa de calentamiento, visto según el experto habitual en la materia.

35 En algunas realizaciones, la presión de compresión radial se elige de forma que no se produzca daño en la endoprótesis vascular o el recubrimiento. En algunas realizaciones, la presión de compresión radial se elige de forma que cualquier daño o deformación que se produzca sea insuficiente como para provocar que el experto habitual en la materia rechace la endoprótesis vascular para su uso.

40 En las anteriores realizaciones o en otras, temperatura variable significa una temperatura por encima de la ambiente. En estas u otras realizaciones, esto significa una temperatura igual, por encima, o por debajo de la T_g del material. En algunas realizaciones, temperatura variable significa una temperatura igual o inferior a la ambiente. En algunas realizaciones, la endoprótesis vascular se enfría hasta la temperatura ambiente o por debajo antes de retirar la presión de compresión radial.

45 En las anteriores realizaciones o en otras, un tiempo suficiente para establecer el estado de fijación es cualquier tiempo lo suficientemente largo como para que la endoprótesis vascular o el recubrimiento polimérico tengan sustancialmente asumida la nueva forma inducida por la fijación, tal que conserve sustancialmente esta forma hasta que la endoprótesis vascular sea implantada. En estas u otras realizaciones, este tiempo es de 1 segundo a 2 horas, de 2 segundos a 1 hora, de 30 segundos a 30 minutos, de 4 segundos a 5 minutos, de 1 segundo a 5 minutos, de 2 segundos a 5 minutos o de 3 segundos a 5 minutos.

50 Se cree que este procedimiento aporta a las cadenas de polímero un incremento en la movilidad, y por ello pueden relajarse a una configuración energética inferior (menos estresada). El uso de este procedimiento da como resultado endoprótesis vasculares poliméricas con significativamente menos grietas.

55 En una etapa de producción separada, las endoprótesis vasculares poliméricas a veces son esterilizadas con radiación de haz de electrones. La esterilización por haz de electrones muestra frecuentemente unas mayores tasas de degradación polimérica en las regiones de alto esfuerzo del polímero (endoprótesis vascular). Pero después de la fijación térmica de esta invención, que alivia el esfuerzo y la tensión inducidos por la extrusión y el

corte por láser, la esterilización por haz de electrones de las endoprótesis vasculares tratadas da como resultado significativamente menos grietas y muestra unas tasas de degradación del polímero menos pronunciadas en las regiones de alto esfuerzo del polímero.

5 Se desvela un proceso de fijación en el que la endoprótesis vascular valorada o la endoprótesis vascular polimérica se mantiene a una temperatura diana, que puede ser diferente a la ambiental. Pueden usarse temperaturas por encima de la ambiental en los casos en los que Tg está por encima de la temperatura ambiente o de la sala y se desea una mayor ductilidad del recubrimiento. Para el propósito de esta divulgación, la temperatura ambiente es la temperatura del aparato de fijación, de la endoprótesis vascular o del recubrimiento cuando el aparato de fijación, la endoprótesis vascular o el recubrimiento no han sido calentados o enfriados intencionadamente. Típicamente, esta temperatura se elegirá cercana a la temperatura de la sala o a la temperatura que rodea al equipo de fijación, a la endoprótesis vascular o al recubrimiento. De forma similar, para el propósito de esta divulgación, una temperatura diana es una temperatura numéricamente diferente a la temperatura ambiente, provocada intencionadamente calentando o enfriando el aparato de fijación, la endoprótesis vascular, el globo, el recubrimiento polimérico, el polímero o cualquier combinación de estos. Para el propósito de esta divulgación, "polímero", "combinación polimérica" y "mezcla polimérica" son sinónimos, significando una composición de un polímero o, cuando hay más de un polímero, una mixtura de, una mezcla de, una copolimerización de, o cualquier otra combinación de más de un polímero. La combinación puede producirse después de que se haya polimerizado más de un polímero o puede producirse durante la polimerización del monómero en uno o más polímeros.

Polímero	Tg °C	Dureza del duroméetro Shore D	Intervalo de temperatura para una mayor dureza	Intervalo de temperatura para ductilidad
Solef 21508	-29	60	-62 hasta 10	de la ambiental hasta 60
Elasteon 80A	-100,0	30-35	-110 hasta -10	de la ambiental hasta 60
Elasteon 55D	-100,0	55	-110 hasta -10	de la ambiental hasta 60
EVAl-E151	55	85	de cero hasta ambiental	de 50 hasta 100
Kynar-Flex 2800	-30	65-70	-62 hasta 10	de la ambiental hasta 60
Butvar B-90	72-78	85-90	de cero hasta ambiental	de la ambiental hasta 100
Kynar 710	-30	76-80	-62 hasta 10	de la ambiental hasta 60
Polimetacrilato de n-butilo	20	NA	-30 hasta 15	de la ambiental hasta 60

20 Un método representativo incluye calentar un polímero en un dispositivo médico hasta o hacia una temperatura diana. A continuación, bien después de que se haya alcanzado la temperatura diana o bien mientras el polímero está cambiando la temperatura hacia la temperatura diana, la parte del dispositivo médico que contiene el polímero se fija en otra parte del dispositivo médico o en otro dispositivo médico. La fijación se realiza en una región de temperatura diseñada para minimizar tanto el fallo cohesivo como adhesivo (o el fallo por deformación y deslaminación) causado por la presión local de las mordazas o superficies del dispositivo de fijación, y la deformación de la endoprótesis vascular causada por la reducción de su diámetro. Por ejemplo, puede calentarse una endoprótesis vascular con un chorro de aire y fijarse en un catéter de administración con un aparato de fijación de iris. Además, en algunas realizaciones, la región de temperatura se elige de forma que la tensión interna de la endoprótesis vascular polimérica o el recubrimiento polimérico disminuya con el tiempo después de la fijación.

35 El calentamiento y el enfriamiento se plantean genéricamente como "el ajuste" de la temperatura del polímero, del aparato de fijación o del dispositivo médico. El ajuste de la temperatura comprende colocar el objeto cuya temperatura va a ajustarse en contacto térmico con una fuente de calor o un disipador de calor. Para el propósito de esta divulgación, el contacto térmico con una fuente (disipador) de calor significa que la fuente (disipador) de calor está dispuesta frente al objeto de forma que la energía fluiría o sería transportada desde la fuente de calor al objeto o desde el objeto al disipador de calor. El contacto térmico es un término genérico que engloba al menos una disposición del objeto tal que por radiación, conducción o convección se transferiría energía a o desde los artículos pertinentes. En algunas realizaciones, el contacto térmico se define para que excluya cualquier radiación, conducción, convección, o cualquier combinación de éstos.

40 Las diferentes realizaciones de la invención emplean diferentes perfiles de calentamiento. Por ejemplo, cuando el perfil de calentamiento requiere ablandar el polímero eligiendo una temperatura diana por encima de un cierto valor de temperatura, el polímero se ajusta a la temperatura diana antes de la fijación y después se produce la

fijación (con o sin un cierto descenso de la temperatura antes de la fijación); como alternativa, el polímero se ajusta a la temperatura diana antes de la fijación y se mantiene a, o cerca de, la temperatura diana durante la fijación; como alternativa se comienza la fijación, se ajusta el polímero a la temperatura diana, y se completa la fijación. Para el propósito de esta divulgación, "mantenido cerca de la temperatura diana" significa que la temperatura del polímero en el momento del contacto con el aparato de fijación es la temperatura diana más o menos 20°C, 15°C, 10°C, 5°C, 2°C ó 1°C. En algunas realizaciones, "mantenido cerca de la temperatura diana" significa que la temperatura del polímero en el momento del contacto con el aparato de fijación es la temperatura diana más o menos 10°C.

Los polímeros de las endoprótesis vasculares fijadas o de las endoprótesis vasculares poliméricas fijadas muestran un fallo adhesivo y cohesivo, dos modos principales de fallo. En el fallo adhesivo, el polímero se desprende de la endoprótesis vascular debido a la baja adhesión a la endoprótesis vascular metálica o entre las moléculas de polímero en una endoprótesis vascular polimérica. Esto es un fallo del polímero debido a una baja interacción entre las moléculas de polímero. Dado que a temperaturas más altas, particularmente aquellas por encima de la Tg, los materiales poliméricos son más blandos, un proceso de fijación a mayor temperatura debería ayudar a evitar el fallo adhesivo. El fallo adhesivo se denomina a veces fallo basado en la adhesividad o fallo basado en la deslaminación. Cuando un polímero muestra un fallo adhesivo, ese polímero se vuelve candidato para una fijación por encima de la Tg del polímero. El fallo adhesivo también está provocado por la acumulación de tensión. El calentamiento del polímero por encima de su Tg disminuye su módulo y desciende la tensión interna dentro del polímero. Cuando se fijan endoprótesis vasculares, tanto recubiertas de polímero como sustancialmente poliméricas, ciertas porciones de la endoprótesis vascular experimentan un alargamiento. Si se produce demasiado alargamiento, el polímero se agrietará. El alargamiento final de los polímeros depende de la temperatura, y el calentamiento del polímero por encima de su Tg puede incrementar el alargamiento final, evitando así el fallo. Si el polímero muestra un fallo cohesivo debido a un alargamiento insuficiente, también es candidato para una fijación por encima de la Tg del polímero.

En el fallo cohesivo, la capa superior del polímero está mellada, deformada o rasgada mecánicamente. Este es un fallo de la capa polimérica debido a una baja interacción entre las moléculas de polímero. Dado que a unas temperaturas menores, particularmente aquellas por debajo de la Tg, los materiales poliméricos son más duros, un proceso de fijación a baja temperatura puede ser adecuado para evitar el daño cohesivo a la superficie polimérica. El fallo cohesivo se denomina a veces fallo basado en la cohesividad o fallo basado en la deformación. Cuando el recubrimiento polimérico de una endoprótesis vascular muestra un fallo cohesivo debido a cargas compresivas, ese polímero se vuelve candidato para una fijación por debajo de la Tg del polímero.

En algunas realizaciones, después de la fijación, el polímero es calentado a continuación para establecer, templar o de otro modo eliminar los esfuerzos internos causados por el esfuerzo mecánico al polímero durante el ensamblaje del dispositivo médico. En algunas realizaciones, el polímero se calienta hasta una temperatura de templado.

La Fig. 5 muestra el esfuerzo de tracción en el límite elástico del polipropileno en función de la temperatura. Esta propiedad no es igual que la dureza, pero se correlaciona con ella. Ambas implican el esfuerzo necesario para deformar permanentemente el polímero. Para los termoplásticos en general, una menor temperatura da lugar a una mayor dureza. La Fig. 6 muestra cómo cambia con la temperatura una curva de esfuerzo-tensión de un termoplástico.

Para algunas realizaciones de esta invención, la temperatura diana se elige en relación con la Tg del polímero. La Tg es la temperatura a la cual los dominios amorfos de un polímero cambian desde un frágil estado vítreo a un estado plástico a presión atmosférica. En otras palabras, la Tg corresponde a la temperatura a la que se produce el comienzo del movimiento segmentario en las cadenas de polímero, y es apreciable en un gráfico de capacidad térmica frente a temperatura para un polímero, según se representa en la Fig. 7. Cuando se calienta un polímero amorfo o semicristalino, aumentan tanto su coeficiente de expansión como su capacidad térmica según aumenta la temperatura, lo que indica un incremento en el movimiento molecular. Según asciende la temperatura, el volumen molecular y real de la muestra permanece constante. Por lo tanto, un mayor coeficiente de expansión apunta a un incremento exento de volumen del sistema y un incremento de la libertad de movimiento de las moléculas. El incremento en la capacidad térmica se corresponde con un incremento en la disipación del calor mediante el movimiento.

La Tg de un polímero dado puede depender de la tasa de calentamiento, y puede estar influenciada por el historial térmico del polímero. Adicionalmente, la estructura química del polímero influye de forma importante en la Tg, afectando a la movilidad del polímero. Generalmente, los componentes de la cadena principal flexibles disminuyen la Tg y los grupos laterales voluminosos aumentan la Tg. De forma similar, un incremento en la longitud de los grupos laterales flexibles disminuye la Tg, y un incremento en la polaridad de la cadena principal incrementa la Tg. Adicionalmente, la presencia de reticulaciones puede incrementar la Tg observada para un polímero dado, y la presencia de un fármaco o un agente terapéutico puede alterar la Tg de un polímero debido a efectos plastificantes. La magnitud de estos efectos plastificantes depende de la miscibilidad y la compatibilidad entre el fármaco y el polímero, y de la carga de fármaco en el polímero.

A modo de ilustración, cuando se calienta un polímero semicristalino, la cristalinidad del polímero comienza a incrementarse según la temperatura alcanza la Tg. A o por encima de la Tg, el incremento en el movimiento molecular permite que las cadenas de polímero adopten una relación termodinámicamente más estable, y se incrementa así la cristalinidad del polímero. En la Fig. 7, se muestra la Tg en la primera curva, 60, que es la temperatura a la que se ha producido la mitad del incremento en la capacidad térmica. Entonces la cristalinidad incrementa rápidamente después de la Tg y alcanza un máximo en la Tc (el pico de la segunda curva, 62).

Según se observa en la Fig. 7, la Tg se coloca un tanto arbitrariamente en la curva de temperatura frente a la capacidad térmica. Para el propósito de esta divulgación, el intervalo de Tg se define de varias formas diferentes para un polímero o combinación de polímeros. Algunas realizaciones de la invención pueden fundamentarse en una cualquiera de estas definiciones de intervalo de Tg.

Definición 1 de intervalo de Tg

Para esta definición, el intervalo de Tg es mayor o igual al punto inicial de la curva de capacidad térmica frente a temperatura del polímero (o combinaciones de polímero) que muestra una caída en la capacidad térmica, indicada como Tg1 (100) en la Fig. 7 (este punto se define como Tg inferior para la definición 1). El intervalo de Tg es menor igual a la Tc (110) en la curva de la Fig. 7 (este punto se define como Tg superior para la definición 1). Este intervalo de Tg se denomina en esta divulgación definición 1 del intervalo de Tg. Los expertos habituales en la materia reconocerán que la curvatura específica de los puntos de temperatura de la Fig. 7 dependen de la naturaleza del polímero o combinación de polímeros. Por lo tanto, la indicación de un punto en la Fig. 7 pretende comunicar un punto correspondiente al punto de la Fig. 7 en una gráfica similar para el polímero o combinación de polímeros en particular que se está usando.

Una temperatura diana está dentro de la definición 1 de intervalo de Tg si está por encima o es igual a la Tg1 y por debajo o es igual a la Tg2. Una temperatura diana está por debajo de la definición 1 de intervalo de Tg si está por debajo o es igual a la Tg2. Una temperatura diana está por encima de la definición 1 de intervalo de Tg si está por encima o es igual a la Tg1. Una temperatura diana está entre una temperatura superior y una temperatura inferior si está por encima o es igual a la temperatura inferior y por debajo o es igual a la temperatura superior. Estos conceptos se mantienen para todas las temperaturas e intervalos a lo largo de esta divulgación.

Definición 2 de intervalo de Tg

Para esta definición, el intervalo de Tg es mayor o igual al punto Tg1 (100) de la Fig. 7 (Tg inferior para la definición 2) y es menor que o igual al punto 140 de la Fig. 7 (Tg superior para la definición 2). Este intervalo se denomina en esta divulgación definición 2 de intervalo de Tg. El punto 140 se corresponde con el inicio de la transición a la fase de cristalización para el material.

Definiciones 3, 4, 5 y 6 de intervalo de Tg

Para la definición 3, el intervalo de Tg es la Tg (180) medida convencionalmente para el polímero (o combinación) más 40°C (Tg superior para la definición 3) y menos 40°C (Tg inferior para la definición 3).

Para la definición 4, el intervalo de Tg es la Tg medida convencionalmente para el polímero (o combinación) más 20°C (Tg superior para la definición 4) y -20°C (Tg inferior para la definición 4).

Para la definición 5, el intervalo de Tg es la Tg medida convencionalmente para el polímero (o combinación) más 10°C (Tg superior para la definición 5) y menos 10°C (Tg inferior para la definición 5).

Para la definición 6, el intervalo de Tg es la Tg medida convencionalmente para el polímero (o combinación) más 5°C (Tg superior para la definición 6) y menos 5°C (Tg inferior para la definición 6).

Definición 7 de intervalo de Tg

Para esta definición, el intervalo de Tg es mayor o igual al punto Tg1 (100) de la Fig. 7 (Tg inferior para la definición 2) y es menor que o igual al punto 14640 de la Fig. 7 (Tg superior para la definición 2). Este intervalo se denomina en esta divulgación como definición 7 de intervalo de Tg. El punto 160 se corresponde con la disminución o el final de la fase de transición vítrea para el material.

Estas realizaciones también incluyen realizaciones en las que el intervalo de Tg excluye específicamente la temperatura ambiente, la temperatura ambiente + o - 1°C o la temperatura ambiente + o - 5°C. También, en algunas realizaciones, la temperatura diana tiene un máximo a, o por debajo de, la temperatura a la cual se descompone sustancialmente cualquier agente terapéutico incluido. Para el propósito de esta divulgación, "se descompone sustancialmente" significa la descomposición hasta el punto en que el experto habitual en la materia concluiría que la descomposición podría reducir la eficacia de la sustancia terapéutica en exceso. En otras palabras, la descomposición reduciría la eficacia lo suficiente para que el experto habitual en la materia rechazara la composición calentada o enfriada fijada para su uso *in vivo*.

Para los polímeros que son demasiado duros, que muestran fallos adhesivos, que tienen un alargamiento insuficiente o que tienen una Tg por encima de la temperatura ambiente o la temperatura de la sala, o que tienen

- una dureza shore de 60D a 95D (como alternativa, de 65D a 90D), el polímero puede mejorarse haciendo que el polímero se ablande durante la fijación o manteniendo una temperatura aumentada en el polímero tras la fijación para aliviar cualquier tensión. Esto puede conseguirse eligiendo una temperatura diana mayor que la Tg superior. Como alternativa, la temperatura diana está por encima de la Tg inferior. Como alternativa, la temperatura diana está por encima de la temperatura ambiente. Como alternativa, la temperatura diana está por encima de 70°C, 80°C, 90°C ó 100°C. En algunas realizaciones, la temperatura diana está entre la temperatura ambiente y la Tg superior; la temperatura ambiente y la Tg inferior; entre 70°C, 80°C, 90°C ó 100°C y la Tg superior; entre 70°C, 80°C, 90°C, o 100°C y la Tg inferior; o entre 70°C, 80°C, 90°C ó 100°C y la temperatura ambiente.
- Además de elegir la temperatura diana basándose en las definiciones de intervalo de Tg discutidas anteriormente, varias realizaciones pueden describirse de otro modo. Para polímeros que son demasiado duros, que muestran fallos adhesivos, que tienen una Tg por encima de la temperatura ambiente o la temperatura de la sala, o que tienen una dureza shore de 60D a 95D (como alternativa, de 65D a 90D), el polímero puede mejorarse haciendo que el polímero se ablande durante la fijación. Por lo tanto, puede conseguirse una mejora en el fallo adhesivo eligiendo una temperatura diana que produzca una disminución del 50% en la dureza shore, como alternativa, una disminución del 40%, 30%, 20% ó 10% en la dureza shore.
- Los dispositivos médicos que usan polímeros con una dureza shore de shore 60D a shore 90D experimentan con frecuencia un fallo adhesivo o de alargamiento durante la fijación. Los dispositivos médicos de la invención, preparados con los métodos de fijación de la invención, permiten el uso de polímeros con una dureza shore tan alta como de 60D a 90D, o de 65D a 85D. Como alternativa, los dispositivos médicos de la invención preparados con los métodos de fijación de la invención, permiten el uso de polímeros con una dureza shore mayor o igual a 60D, 70D, 80D o 90D.
- Cuando se fija EVAL a temperatura ambiente, está en un estado vítreo (Fig. 6, curva A). Al fijar a una temperatura por encima de su temperatura de transición vítrea (Tg) (55°C), el alargamiento final se hace mayor (Fig. 6, curva B). Esto debería reducir el agrietamiento en las regiones de tracción del exterior de las juntas de la endoprótesis vascular. Para PBMA, una Tg de 20°C, la fijación a una baja temperatura de 0°C o menos debería reducir el daño de la fijación por cizalla y compresión. De forma similar, para KYNAR (un polímero consistente en fluoruro de poli(vinilideno) y disponible en Atofina de Philadelphia, Pennsylvania), una Tg de -30°C, una fijación a una temperatura de -40°C también debería reducir el daño por mellado y cizalla.
- En algunas realizaciones se fija una endoprótesis vascular polimérica en un dispositivo de administración, tal como un catéter, después de que se haya calentado hasta una temperatura diana. La temperatura diana es mayor que el intervalo de Tg para las definiciones 1-7, cualquiera de las definiciones 1-7, cualquier combinación de las definiciones 1-7, o cualquier combinación de las definiciones 1-7 que también excluya una cualquiera o cualquier combinación de las definiciones 1-7.
- En algunas realizaciones se fija una endoprótesis vascular polimérica en un dispositivo de administración, tal como un catéter, mientras se está calentando hasta una temperatura diana. La temperatura diana es mayor que el intervalo de Tg para las definiciones 1-7, cualquiera de las definiciones 1-7, cualquier combinación de las definiciones 1-7, o cualquier combinación de las definiciones 1-7 que también excluya una cualquiera o cualquier combinación de las definiciones 1-7.
- Los dispositivos para la fijación de dispositivos médicos son bien conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, el dispositivo está diseñado para fijar la endoprótesis vascular recubierta con polímero en la parte de globo de un catéter para una PTCA. Para aparatos de fijación tales como el diseño de cuña deslizante, la temperatura puede controlarse mediante el paso de una corriente de aire seco o gas inerte a través del orificio. Este puede calentarse o enfriarse haciéndolo pasar primero través de un calentador de tubo o un intercambiador de calor enfriado. La endoprótesis vascular se coloca holgadamente en el catéter, y después el conjunto se inserta en el orificio del aparato de fijación. El paso de aire equilibraría rápidamente el sistema de administración de la endoprótesis vascular (SDS) con la temperatura del aparato de fijación. Un flujo de aire continuo caliente o frío llevaría a las mordazas de fijación a la temperatura deseada.
- Unas formas alternativas incluyen calentar o enfriar las mordazas del propio aparato de fijación. Pueden instalarse elementos calefactores eléctricos en las mordazas del aparato de fijación. Con la apropiada colocación de termopares y controles de retroalimentación, puede mantenerse una temperatura elevada. El enfriamiento de las mordazas del aparato de fijación puede conseguirse mediante conductos a través de los cuales se bombea un medio de enfriamiento. Esto también puede usarse para calentar las mordazas del aparato de fijación. Si las mordazas están formadas por un material conductor eléctrico, la aplicación de un campo eléctrico oscilante podría calentarlas a través de corrientes inducidas. Si las mordazas están hechas de un material transparente a IR, la endoprótesis vascular del catéter podría termostatzarse mediante radiación infrarroja.
- Si el aparato de fijación está a temperatura ambiente, pero las propias mordazas son de un material con una baja conductividad térmica, entonces pueden tenerse en consideración procesos en los que la endoprótesis vascular aplicada holgadamente en el catéter se pre-equilibra a una temperatura no ambiental antes de la fijación. Dado que la endoprótesis vascular es pequeña, con una elevada proporción entre área superficial y volumen, habría que retirarla rápidamente del entorno a temperatura controlada del aparato de fijación para mantener la temperatura.

El calentamiento en una estufa u horno, o el enfriamiento en un frigorífico, pueden pre-equilibrar la endoprótesis vascular hasta la temperatura deseada antes de la fijación.

Los procesos de la actual invención proporcionan dispositivos médicos. Estos dispositivos médicos contienen una pieza o parte que está recubierta con, o formada por, en algunas realizaciones, polímero(s). En algunas realizaciones, el dispositivo de fijación usado en las etapas de fijación de la invención puede calentarse o enfriarse antes de usarse para fijar la pieza o parte en el resto del dispositivo médico o en otro dispositivo médico. Este calentamiento o enfriamiento hace que la temperatura del material cambie, de forma que se produzca efectivamente la fijación a una temperatura diana distinta a la temperatura ambiental. Otras formas de modificar la temperatura del polímero incluyen calentar o enfriar el sustrato del dispositivo médico o calentar o enfriar el material directamente con aire forzado, entre otros métodos.

Algunas realizaciones de la invención seleccionan dispositivos médicos de forma que están adaptados para su colocación en luces o conductos arteriales, venosos, neurovasculares, uretrales, biliares, prostáticos, intravasculares, uretrales, bronquiales, esofágicos, de Falopio, traqueales, laringeos, gastrointestinales, linfáticos, eustáquicos, pancreáticos, cerebrales, otros genitourinarios, otros gastrointestinales u otros respiratorios.

Los métodos de la invención pueden usarse en diversos materiales poliméricos que incluyen aquellos caracterizados por tener una Tg por encima de la temperatura ambiente. En algunas realizaciones, los métodos actúan sobre materiales poliméricos que comprenden resinas de ABS; polímeros acrílicos y copolímeros acrílicos; copolímeros de acrilonitrilo-estireno; resinas alquídicas; biomoléculas; éteres de celulosa; celulosas; copoli(éter-ésteres); copolímeros de ácidos policarboxílicos y ácidos poli-hidroxicarboxílicos; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas; cianoacrilatos; resinas epoxi; copolímeros de alcohol vinílico y etileno; copolímeros de etileno-metacrilato de metilo; copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímeros de etileno- α -olefínicos; poli(aminoácidos); poli(anhídridos); metacrilatos de polibutilo; poliamidas de ésteres; poliuretanos de ésteres; poliuretanos de éteres; poliiminocarbonatos; poli(ortoésteres); poliuretanos de silicona; poliariatos de tirosina; policarbonatos derivados de tirosina; poliacrilatos; ácido poliacrílico; ácidos poliacrílicos; poliacrilonitrilo; poliacrilonitrilo; oxalatos de polialquileno; poliamidas; poliaminoácidos; polianhídridos; policarbonatos; ácidos policarboxílicos; policianoacrilatos; poliésteres; poliéteres; ácidos polihidroxicarboxílicos; poliimidaz; poliisobutileno y copolímeros de etileno- α -olefínicos; policetonas; polimetacrilatos; poliolefinas; poliortoésteres; polioximetilenos; polifosfacenos; polifosfoésteres uretanos; polifosfoésteres; polifosfoésteres-uretano; poliuretanos; polivinilos aromáticos; ésteres de polivinilo; éteres de polivinilo; polivinilcetonas; haluros de polivinilideno; siliconas; almidones; copolímeros de vinilo copolímeros vinil-olefínicos; y polímeros y copolímeros de haluros de vinilo. Algunas realizaciones eligen el grupo de polímeros para excluir específicamente uno cualquiera o cualquier combinación de los polímeros enumerados anteriormente.

Algunos ejemplos específicos de polímeros útiles para algunas realizaciones incluyen los siguientes polímeros: almidón, alginato sódico, triacetato de rayón, rayón, fluoruro de polivinilideno, cloruro de polivinilideno, polivinilpirrolidona, polivinil metil éter, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, poliestireno, poliisocianato, poliisobutileno, polietilenglicol, polidioxanona, policaprolactona, policaprolactama, KINAR (marca de fluoruro de poli(vinilideno) disponible en Atofina), poliacrilonitrilo, policarbonato de trimetileno, ácido poli-L-láctico, poli(lactida-co-glicólido), polihidroxicarboxilato, poli(hidroxicarboxilato-co-valerato), poli(hidroxicarboxilato-co-hidroxicarboxilato), poli(hidroxicarboxilato), poliglicólido, ácido poliglicólico, poli(D,L-lactida-co-L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(D,L-lactida), poli(4-hidroxicarboxilato), poli(3-hidroxicarboxilato), poli(3-hidroxicarboxilato), Nylon 66, ácido hialurónico, fibrinógeno, fibrina, elastina-colágeno, colágeno, propionato de celulosa, nitrato de celulosa, butirato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa, celulosa, celofán, carboximetil celulosa o polimetacrilato de (2-hidroxi)etilo, quitina, quitosano, EVAL, polimetacrilato de butilo, ácido poli-D,L-láctico, poli(D,L-lactida), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno), poli(hidroxicarboxilato-co-valerato), poli(hidroxicarboxilato), poli(iminocarbonato), poli(lactida-co-glicólido), ácido poli-L-láctico, poli(N-acetilglucosamina), policarbonato de trimetileno, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, fluoruro de polivinilideno, poli(fluoruro de vinilideno-co-clorotrifluoroetileno), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropeno), polianhídrido, poliortoéster, poliuretano, alcohol polivinílico, cloruro de polivinilo, rayón, SOLEF 21508 (formulación disponible en Solvay Solexis) y PEO/PLA. Algunas realizaciones eligen el grupo de polímeros para excluir específicamente uno cualquiera o cualquier combinación de los polímeros enumerados anteriormente.

El polímero para su uso con esta invención puede comprender una mezcla de polímeros, tal como una mezcla íntima moléculas de polímero, o puede usar una combinación de polímeros dispuesta en una estructura estratificada. El experto habitual en la materia reconocerá que la temperatura diana óptima puede elegirse basándose en el comportamiento térmico global de los polímeros o combinación de polímeros.

Algunas realizaciones añaden fármacos convencionales, tales como pequeños fármacos hidrófobos, a los polímeros de la invención (según se discute en cualquiera de las realizaciones anteriormente), convirtiéndolos en sistemas farmacológicos bioestables. Algunas realizaciones injertan fármacos convencionales o mezclan fármacos convencionales con los polímeros de la invención. Los polímeros de la invención pueden servir como capas de base o de acabado en capas poliméricas biobeneficiosas.

Los fármacos elegidos pueden inhibir la actividad de las células musculares lisas vasculares. Más específicamente, la actividad del fármaco puede aspirar a inhibir una migración o proliferación anormal o inapropiada

de las células musculares lisas para evitar, inhibir, reducir o tratar la reestenosis. El fármaco también puede incluir cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico o profiláctico en la práctica de la presente invención. Algunos ejemplos de dichos agentes activos incluyen sustancias antiproliferativas, antineoplásicas, antiinflamatorias, antiagregantes plaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antimitóticas, antibióticas y antioxidantes, así como sus combinaciones, y cualquier otro profármaco, metabolito, análogo, congénere, derivado, sal y sus combinaciones.

Un ejemplo de una sustancia antiproliferativa es la actinomicina D, o derivados y análogos de la misma (elaborada por Sigma-Aldrich 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233; o COSMEGEN, disponible en Merck). Algunos sinónimos de la actinomicina D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina II, actinomicina X1 y actinomicina C1. Algunos ejemplos de antineoplásicos incluyen paclitaxel y docetaxel. Algunos ejemplos de antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, antifibrinas y antitrombinas incluyen ácido acetilsalicílico, heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, hirudina, argatroban, forskolina, vapiprost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, antagonista del receptor de membrana de la glucoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante, inhibidor de trombina (disponible en Biogen) y 7E-3B® (un fármaco antiagregante plaquetario de Centocor). Algunos ejemplos de agentes antimitóticos incluyen metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, adriamicina y mutamicina. Algunos ejemplos de agentes citostáticos o antiproliferativos incluyen angiopeptina (un análogo de somatostatina de Ibsen), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina tales como CAPTOPRIL (disponible en Squibb), CILAZAPRIL (disponible en Hoffman-LaRoche) o LISINOPRIL (disponible en Merck & Co., Whitehouse Station, NJ), bloqueantes de los canales de calcio (tales como Nifedipino), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), antagonistas de histamina, LOVASTATINA (un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un fármaco reductor del colesterol Merck & Co.), anticuerpos monoclonales (tales como receptores del PDGF), nitroprusiato, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandinas (disponible en Glaxo), Seramina (un antagonista del PDGF), bloqueantes de la serotonina, inhibidores de la tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista del PDGF) y óxido nítrico. Otros fármacos útiles pueden incluir interferón alfa, células epiteliales modificadas genéticamente, dexametasona, estradiol, propionato de clobetasol, cisplatino, sensibilizantes de insulina, inhibidores del receptor de la tirosina cinasa y carboplatino. La exposición de la composición al fármaco no debería alterar negativamente la composición o las características del fármaco. Consecuentemente, las realizaciones que contienen fármacos eligen fármacos que sean compatibles con la composición. La rapamicina es un fármaco adecuado. Adicionalmente, la metilrapamicina (ABT-578), everolimus, la 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina, u otros análogos funcionales o derivados estructurales de los mismos, son adecuados, asimismo. Algunos ejemplos de análogos o derivados de la 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina incluyen, entre otros 40-O-(3-hidroxi)propilrapamicina y 40-O-2-(2-hidroxi)etoxietilrapamicina. Los expertos habituales en la materia conocen diversos métodos y recubrimientos para controlar ventajosamente la tasa de liberación de fármacos, tales como la 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina.

Algunas realizaciones eligen el fármaco de forma que no contenga al menos una o cualquier combinación de sustancias antiproliferativas, antineoplásicas, antiinflamatorias, antiagregantes plaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antimitóticas, antibióticas o antioxidantes, o cualquier profármaco, metabolito, análogo, congénere, derivado, sal y sus combinaciones.

Algunas realizaciones de la invención eligen el fármaco de forma que no contenga al menos una o cualquier combinación de actinomicina D, derivados y análogos de actinomicina D, dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina II, actinomicina X1, actinomicina C1, paclitaxel, docetaxel, ácido acetilsalicílico, heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, hirudina, argatroban, forskolina, vapiprost, prostaciclina, análogos de prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, antagonista del receptor de membrana de la glucoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante, inhibidor de trombina y 7E-3B, metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, adriamicina, mutamicina, angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, CAPTOPRIL, CILAZAPRIL o LISINOPRIL, bloqueantes de los canales de calcio, Nifedipino, colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), antagonistas de histamina, LOVASTATINA, anticuerpos monoclonales, receptores del PDGF, nitroprusiato, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandinas, Seramina, antagonistas del PDGF, bloqueantes de la serotonina, inhibidores de la tioproteasa, triazolopirimidina, óxido nítrico, interferón alfa, células epiteliales modificadas genéticamente, dexametasona, estradiol, propionato de clobetasol, cisplatino, sensibilizantes de insulina, inhibidores del receptor de la tirosina cinasa, carboplatino, Rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina, o un análogo funcional de la 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina, un derivado estructural de la 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propilrapamicina y 40-O-2-(2-hidroxi)etoxietilrapamicina, o cualquier profármaco, metabolito, análogo, congénere, derivado, sal o sus combinaciones.

Algunas realizaciones de la invención comprenden un fármaco o una combinación de fármacos, y algunos requieren un fármaco o una combinación de fármacos. De entre los fármacos enumerados específicamente anteriormente, algunas realizaciones de la invención incluyen una única o cualquier combinación de estos fármacos.

Algunas realizaciones comprenden polímeros combinados con otros polímeros en disposiciones multicapa. Por ejemplo, un polímero puede ser sub o superyacente a otro polímero, tal como un recubrimiento polimérico en un dispositivo, un dispositivo médico, un dispositivo médico implantable o una endoprótesis vascular. A este respecto, el polímero puede usarse puro, o puede mezclarse primero con otro polímero

Algunos ejemplos de dispositivos implantables útiles en la presente invención incluyen endoprótesis vasculares autoexpansibles, endoprótesis vasculares con globo expansible y endoprótesis vasculares injertadas. La estructura subyacente del dispositivo puede ser de prácticamente cualquier diseño. El dispositivo puede comprender un material metálico o una aleación tal como, pero no limitándose a, una aleación de cobalto y cromo (ELGILOY), acero inoxidable (316L), acero inoxidable con alto contenido en nitrógeno, por ejemplo BIODUR 108, una aleación de cobalto y cromo L-605, "MP35N," "MP20N," ELASTINITE (Nitinol), tántalo, una aleación de níquel y titanio, una aleación de platino e iridio, oro, magnesio o combinaciones de los mismos. "MP35N" y "MP20N" son los nombres comerciales de aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles en Standard Press Steel Co., Jenkintown, PA. "MP35N" consiste en un 35% de cobalto, un 35% de níquel, un 20% de cromo y un 10% de molibdeno. "MP20N" consiste en un 50% de cobalto, un 20% de níquel, un 20% de cromo y un 10% de molibdeno. Por supuesto, un experto habitual en la materia reconocerá que el método de la invención sólo es útil para dispositivos médicos que usan una etapa de fijación en su producción.

Se usan varios ensayos especializados para analizar la integridad de un recubrimiento de endoprótesis vasculares de elución de fármaco. En todos ellos se ensayan unidades completas que han experimentado todas las etapas de conjunto endoprótesis vascular-catéter, incluyendo la fijación y cualquier proceso de calor-presión. Un ensayo es la inspección de las endoprótesis vasculares recubiertas mediante microscopía electrónica de barrido. Esto puede realizarse sobre las unidades completas, cortando la sección de globo de la endoprótesis vascular del catéter, o puede retirarse la endoprótesis vascular del catéter mediante una expansión en seco al aire o una expansión en húmedo en una disolución acuosa. Con la MEB puede estimarse la fracción del área superficial del recubrimiento comprometida. El recubrimiento comprometido es el recubrimiento que se ha deformado, rasgado o eliminado. Cuando esta fracción del área superficial excede el 5-10%, las propiedades de tasa de liberación del fármaco, y el contenido total de fármaco, pueden verse afectadas. Otra medida de la integridad del recubrimiento, que está relacionada con los daños por la fijación, es el número y el tamaño de las partículas desprendidas cuando se expande la endoprótesis vascular en una disolución acuosa. La endoprótesis vascular se despliega en una disolución de agua previamente filtrada, y las partículas desprendidas se cuentan mediante uno de los diversos instrumentos de recuento de partículas disponibles. Algunos ejemplos de instrumentos serían aquellos producidos por Malvern que funcionan mediante dispersión de la luz, instrumentos que funcionan mediante oscurecimiento de la luz, tales como el Hiac-Royco, o el contador Coulter que funciona mediante conductividad eléctrica. Una elevada cifra y tamaño de las partículas desprendidas es indicativa de un fallo en el recubrimiento, que está afectado por el daño por fijación bien en forma de piezas de recubrimiento que son completamente arrancadas, o de grietas en el recubrimiento que se propagan durante la expansión de la endoprótesis vascular para liberar partículas. Otro enfoque más para medir los efectos del daño por fijación del recubrimiento es mediante un ensayo de trombogenicidad aguda, un ejemplo de la cual es el que detallan Sukavaneshvar y col. ASAIO Journal, 11 de agosto de 2000, pág. 301 y ASIAO Journal, 5 de julio de 2000, pág. M393, metodología que sometió a las endoprótesis vasculares desplegadas en un tubo a un flujo de sangre bovina en el que las plaquetas habían sido radiomarcadas. La acumulación de plaquetas y trombos es una medida de la trombogenicidad aguda. El efecto de las grietas y los defectos del recubrimiento puede compararse con las endoprótesis vasculares no recubiertas o con las endoprótesis en las que los recubrimientos tienen menos o ninguna grieta ni defectos de recubrimiento.

Ejemplos

40 Ejemplo 1 (usado para fabricar las endoprótesis vasculares de las Figs. 1 & 2)

Se preparó una primera composición mezclando los siguientes componentes:

- (a) 2,0% en masa de poli(etileno-co-alcohol vinílico) (EVAL) EC-151A y
- (b) el resto, dimetilacetamida

45 La primera composición se aplicó sobre la superficie de endoprótesis vasculares intactas TETRA de 13 mm (disponibles en Guidant Corporation), que se pre-expandieron en primer lugar haciéndolas pasar a través de un husillo cónico de 0,18 cm. El recubrimiento se pulverizó y se secó para formar una capa de imprimación. Se usó un pulverizador de recubrimiento con una boquilla en abanico de 0,046 mantenida aproximadamente a 60C con una presión de alimentación de 2,5 psi (0,17 atm) y una presión de atomización de aproximadamente 15 psi (1,02 atm). El recubrimiento se aplicó a 10 µg por pasada, entre los cuales la endoprótesis vascular se secó durante 10 segundos en una corriente de aire en movimiento a 60C. Se aplicaron aproximadamente 70 µg de recubrimiento húmedo. Las endoprótesis vasculares se introdujeron en el horno a 140C durante una hora, produciendo una capa de imprimación formada por aproximadamente 50 µg de EVAL.

55 Se aplicó una capa de reserva simulada sobre la capa de imprimación usando la misma técnica, equipo y formulación de pulverización usados para la aplicación de la imprimación. En este caso se aplicaron aproximadamente 340 µg de recubrimiento húmedo, seguido de secado, por ejemplo, en el horno a 50C durante dos horas, produciendo aproximadamente 300 µg de capa de reserva simulada de fármaco-polímero.

Puede prepararse una segunda composición mezclando los siguientes componentes:

- (a) 2,0% en masa de Elast-Eon 80A y

- (b) el resto, dimetilacetamida.

5 La segunda composición puede aplicarse sobre la capa de reserva de fármaco simulada seca para formar una capa de acabado. Usando la misma técnica y equipo de pulverización usados para aplicar la capa de reserva de fármaco simulado. Se aplicaron aproximadamente 340 µg de capa de acabado húmeda, seguida de dos horas en el horno a 80C, produciendo una capa de acabado de 300 µg de Elast-Eon 80A.

Usando un aparato de fijación de cuña deslizante, las endoprótesis vasculares se fijaron en catéteres Tetra de 13 mm (disponibles en Guidant Corporation). Las endoprótesis vasculares se expandieron en agua desionizada a 37C con una presión de despliegue de globo de 12 atm. El examen mediante MEB rindió las Figuras 1 & 2.

Ejemplo 2 (usado para fabricar las endoprótesis vasculares de la Fig. 3)

10 Se preparó una primera composición mezclando el siguiente componente:

- (a) 4,0% en masa de poli(etileno-co-alcohol vinílico) (EVAL) EC-151A y
 (b) el resto, una mezcla 80/20 en peso de dimetilacetamida y pentano.

15 La primera composición se aplicó sobre la superficie de endoprótesis vasculares intactas TETRA de 13 mm (disponibles en Guidant Corporation), que se pre-expandieron en primer lugar haciéndolas pasar a través de un husillo cónico de 0,18 cm. El recubrimiento se pulverizó y se secó para formar una capa de imprimación. Se usó un pulverizador de recubrimiento con una boquilla en abanico de 0,046 mantenida aproximadamente a 60C con una presión de alimentación de 2,5 psi (0,17 atm) y una presión de atomización de aproximadamente 15 psi (1,02 atm). El recubrimiento se aplicó a 10 µg por pasada, entre los cuales la endoprótesis vascular se secó durante 10 segundos en una corriente de aire en movimiento a 60C. Se aplicaron aproximadamente 65 µg de recubrimiento húmedo. Las endoprótesis vasculares se introdujeron en el horno a 140C durante una hora, produciendo una capa de imprimación formada por aproximadamente 60 µg de EVAL.

20 Se aplicó una capa de reserva simulada sobre la capa de imprimación usando la misma técnica, equipo y formulación de pulverización usados para la aplicación de la imprimación. En este caso se aplicaron aproximadamente 340 µg de recubrimiento húmedo, seguido de secado, por ejemplo, en el horno a 80C durante aproximadamente dos horas, produciendo a aproximadamente 315 µg de una capa de reserva simulada de fármaco-polímero.

Puede prepararse una segunda composición mezclando los siguientes componentes:

- (a) 2,0% en masa de Solef 21508 y
 (b) el resto, una mezcla 50/25/25 en peso de acetona, ciclohexanona y AMS Defluxer.

30 El AMS Defluxer es una mezcla de dicloropentafluoropropanos y metanol, disponible en Tech Spray Inc. de Amarillo Texas.

35 La segunda composición puede aplicarse sobre la capa de reserva de fármaco simulada seca para formar una capa de acabado. Usando la misma técnica y equipo de pulverización usados para aplicar la capa de reserva de fármaco simulado. Se aplicaron aproximadamente 345 µg de capa de acabado húmeda seguida de dos horas en el horno a 50C, produciendo una capa de acabado de 325 µg de Solef 21508.

40 Usando un aparato de fijación de cuña deslizante, las endoprótesis vasculares se fijaron en catéteres Tetra de 13 mm (disponibles en Guidant Corporation). Después de esto, se sometieron a un proceso de calor y presión en el que el globo se retuvo con una funda, se aplicó presión de aire al catéter, y se aplicó calor al globo. Las unidades se envasaron y se esterilizaron mediante radiación de haz de electrones a una dosis de 35 KGy. El comportamiento del recubrimiento de la endoprótesis vascular se evaluó en un aparato en el que se conectó un catéter de guía a un tubo de silicona flexible alojado en un bloque con tres codos graduales de 90 grados. Se hizo recircular agua desionizada a 37C a través del catéter de guía. Las endoprótesis vasculares se pasaron a través de una válvula hemostática rotatoria unida al catéter de guía, a través del catéter de guía, a través del tortuoso tubo de silicona, y se desplegaron a una presión de 12 atmósferas. Después de retirar las endoprótesis vasculares del tubo, los exámenes mediante MEB rindieron las Figuras 3 & 4.

Ejemplo 3 (usado para fabricar las endoprótesis vasculares mostradas en la Fig. 10)

Las endoprótesis vasculares se cortan con láser del tubo de polímero, después se fijan hasta el diámetro deseado. Se usa un aparato de fijación calentado del estilo de cuña deslizante. Las endoprótesis vasculares están soportadas por un husillo de cable durante el proceso de fijación.

50 Parámetros:

Material del tubo: 100% poli(L-lactida)

ES 2 356 466 T3

Diámetro exterior del tubo:	0,213 cm
Diámetro interior del tubo:	0,178 cm
Temperatura de precalentamiento:	30°C
Tiempo de precalentamiento:	30 segundos
Temperatura de fijación:	30°C
Tiempo de descenso me:	3-5 segundos
Diámetro del husillo:	0,079 cm
Tiempo de reposo tras la fijación:	99,9 segundos
Número de ciclos de fijación:	1

Las normas apropiadas para la medición de la dureza del durómetro son ASTM D2240 ó 150868.

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar un dispositivo médico que comprende una pieza, comprendiendo el método:
ajustar la temperatura de la pieza a una temperatura diana, seguido de una etapa de fijación;
ajustar la temperatura de la pieza a una temperatura diana durante una etapa de fijación;
- 5 ajustar la temperatura de la pieza a una temperatura diana y mantener la temperatura de la pieza en más o menos 5°C de la temperatura diana durante una etapa de fijación;
ajustar la temperatura de la pieza a una temperatura diana, seguido de una fijación tal que la temperatura de la pieza permanece en más o menos 10°C de la temperatura diana durante una etapa de fijación; o
ajustar la temperatura de la pieza hasta una temperatura distinta a la temperatura ambiente hacia una temperatura diana, y continuar el ajuste de la temperatura de la pieza hacia la temperatura diana durante una etapa de fijación;
- 10 en el que cualquiera de las anteriores etapas de fijación comprende la fijación de la pieza en otra parte del dispositivo médico, o en otro dispositivo médico, y
en el que la pieza tiene un recubrimiento que comprende un polímero o una combinación de polímeros y opcionalmente fármaco(s); y
- 15 en el que cualquiera de de las anteriores etapas de ajuste de la temperatura provoca que el recubrimiento se ablande desde un estado más duro, y la temperatura diana se elige para minimizar el fallo adhesivo del recubrimiento durante la etapa de fijación.
2. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa de fijación comprende las etapas de cerrar un aparato de fijación, ajustar la temperatura de la pieza a una segunda temperatura, y abrir el aparato de fijación, en el que la segunda temperatura es mayor o menor que la temperatura diana.
- 20 3. El método de la reivindicación 2, en el que la segunda temperatura es una temperatura de templado.
4. El método de la reivindicación 1, en el que el dispositivo comprende adicionalmente un catéter, y en el que la etapa de fijación une la pieza al catéter.
5. El método de la reivindicación 1, en el que la pieza se elige entre endoprótesis vasculares autoexpansibles, endoprótesis vasculares con globo expansible y endoprótesis vasculares injertadas.
6. El método de la reivindicación 1, en el que la pieza comprende fármaco(s) elegido(s) de entre antiproliferativos, antineoplásicos, antiinflamatorios, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antimióticos, antibióticos, antioxidantes o sus combinaciones.
- 30 7. El método de la reivindicación 1, en el que una temperatura diana está dentro o por encima de un intervalo definido por la definición 1, la definición 2, la definición 3, la definición 4, la definición 5, la definición 6 o la definición 7 del intervalo de Tg del polímero o combinación de polímeros;
por encima de la temperatura ambiente;
por encima de la temperatura de la sala;
entre la temperatura ambiente y la Tg superior del intervalo de Tg;
- 35 entre la temperatura ambiente y la Tg inferior del intervalo de Tg;
a o por encima de 60°C;
entre 60°C y la Tg superior del intervalo de Tg;
entre 60°C y la Tg inferior del intervalo de Tg; o
entre 60°C y la temperatura ambiente.
- 40 8. El método de la reivindicación 7, en el que la temperatura diana está limitada a una temperatura por debajo de la temperatura a la cual el (los) fármaco(s) se descomponen sustancialmente.
9. El método de la reivindicación 7, en el que el intervalo de Tg del polímero o combinación de polímero excluye la temperatura ambiente, excluye la temperatura ambiente más o menos 1°C, o excluye la temperatura ambiente más o menos 5°C.
- 45 10. Un método de fijación de una endoprótesis vascular en un catéter de administración o un globo del catéter de administración que comprende:

situar la endoprótesis vascular, que tiene un recubrimiento que incluye un polímero o combinación de polímeros, en el catéter o el globo; y

fijar la endoprótesis vascular recubierta en el catéter o el globo, en el que la fijación se realiza a una temperatura diana,

- 5 en el que la temperatura diana es distinta de la temperatura ambiente, y la temperatura diana reduce la dureza del recubrimiento.
11. El método de la reivindicación 10, en el que la temperatura diana está dentro o por encima de un intervalo definido por la definición 1, la definición 2, la definición 3, la definición 4, la definición 5, la definición 6 o la definición 7 del intervalo de Tg del polímero o combinación de polímeros;
- 10 por encima de la temperatura ambiente;
por encima de la temperatura de la sala;
entre la temperatura ambiente y la Tg superior;
entre la temperatura ambiente y la Tg inferior;
a o por encima de 60°C;
- 15 entre 60°C y la Tg superior;
entre 60°C y la Tg inferior; o
entre 60°C y la temperatura ambiente.
12. El método de la reivindicación 10, en el que el intervalo de Tg del polímero o combinación de polímeros excluye la temperatura ambiente más o menos 5°C.
- 20 13. El método de la reivindicación 1, en el que el polímero o combinación de polímeros comprende un polímero con una Tg por encima de la temperatura ambiente.
14. El método de la reivindicación 1, en el que la temperatura diana está dentro o por debajo del intervalo definido por la definición 1, la definición 2, la definición 3, la definición 4, la definición 5, la definición 6 o la definición 7 del intervalo de Tg del polímero o combinación de polímeros;
- 25 dentro o por encima del intervalo definido por la definición 1, la definición 2, la definición 3, la definición 4, la definición 5, la definición 6 o la definición 7 del intervalo de Tg del polímero o combinación de polímeros;
por encima de la temperatura ambiente;
por encima de la temperatura de la sala;
entre la temperatura ambiente y la Tg superior del intervalo de Tg;
- 30 entre la temperatura ambiente y la Tg inferior del intervalo de Tg;
a o por encima de 80°C;
entre 80°C y la Tg superior del intervalo de Tg;
entre 80°C y la Tg inferior del intervalo de Tg; o
entre 80°C y la temperatura ambiente.
- 35 15. El método de la reivindicación 10, en el que la temperatura diana está limitada a una temperatura por debajo de la temperatura a la cual un agente terapéutico presente en el recubrimiento se descompone sustancialmente.
16. El método de la reivindicación 10, en el que la temperatura diana está limitada a una temperatura por debajo de la temperatura a la cual el (los) fármaco(s) presentes en el recubrimiento se hacen sustancialmente insatisfactorios para su uso pretendido.
- 40 17. El método de la reivindicación 14, en el que la temperatura diana se elige para minimizar simultáneamente el fallo por deformación y deslaminación durante la fijación.
18. El método de la reivindicación 1, en el que el intervalo de Tg del polímero o combinación de polímeros excluye la temperatura ambiente.
- 45 19. El método de la reivindicación 1, en el que el intervalo de Tg del polímero o combinación de polímeros

- excluye la temperatura ambiente más o menos 1°C.
20. El método de la reivindicación 1, en el que el intervalo de Tg del polímero o combinación de polímeros excluye la temperatura ambiente más o menos 5°C.
- 5 21. El método de la reivindicación 1, en el que la temperatura diana se elige para rendir un cambio de menos el 50% en la dureza shore.
22. El método de la reivindicación 1, en el que la temperatura diana se elige para rendir un cambio de menos el 20% en la dureza shore.
- 10 23. El método de la reivindicación 10, en el que para los polímeros que tienen una Tg por encima de la temperatura ambiente, la temperatura diana está dentro o por encima de un intervalo definido por la definición 1, la definición 2, la definición 3, la definición 4, la definición 5, la definición 6 o la definición 7 del intervalo de Tg del polímero o combinación de polímeros;
- por encima de la temperatura ambiente;
- por encima de la temperatura de la sala;
- a o por encima de 80°C;
- 15 entre la temperatura ambiente y la Tg superior del intervalo de Tg;
- entre la temperatura ambiente y la Tg inferior del intervalo de Tg;
- entre 80°C y la Tg superior del intervalo de Tg;
- entre 80°C y la Tg inferior del intervalo de Tg; o
- entre 80°C y la temperatura ambiente.
- 20 24. El método de la reivindicación 1, en el que la temperatura diana está dentro del intervalo definido por la definición 1, la definición 2, la definición 3, la definición 4, la definición 5, la definición 6 o la definición 7 del intervalo de Tg del polímero o combinación de polímeros.
25. El método de la reivindicación 1, en el que la temperatura diana está por encima de la temperatura ambiente.
- 25 26. El método de la reivindicación 1, en el que la temperatura diana está por encima de 80°C.
27. El método de la reivindicación 1, en el que la temperatura diana está entre 80°C y la Tg superior del intervalo de Tg.
28. El método de la reivindicación 10, en el que la temperatura diana se elige para rendir un cambio de menos el 50% en la dureza shore.
- 30 29. El método de la reivindicación 10, en el que la temperatura diana se elige para rendir un cambio de menos el 20% en la dureza shore.
30. El método de la reivindicación 1, en el que el ajuste de la temperatura comprende disponer la pieza en contacto térmico con una fuente calor.
31. El método de la reivindicación 1, en el que el ajuste de la temperatura comprende:
- 35 poner en contacto la pieza con una fuente de calor.
- dirigir un gas calentado a la pieza;
- colocar la pieza cerca de una superficie caliente para emitir radiación térmica o infrarroja a la pieza;
- colocar la pieza cerca de una superficie caliente para permitir la convección a la pieza;
- calentar las mordazas del aparato de fijación; y
- 40 poner en contacto térmico la pieza con las mordazas del aparato de fijación;
- para las mordazas de aparato de fijación que permiten el paso de radiación infrarroja, bañar la pieza de un catéter con radiación infrarroja; o
- calentar la pieza de un catéter en una estufa u horno para pre-equilibrar la pieza del catéter hasta la temperatura deseada antes de la fijación.
- 45 32. El método de la reivindicación 31, en el que la fuente de calor está integrada en un dispositivo de fijación.

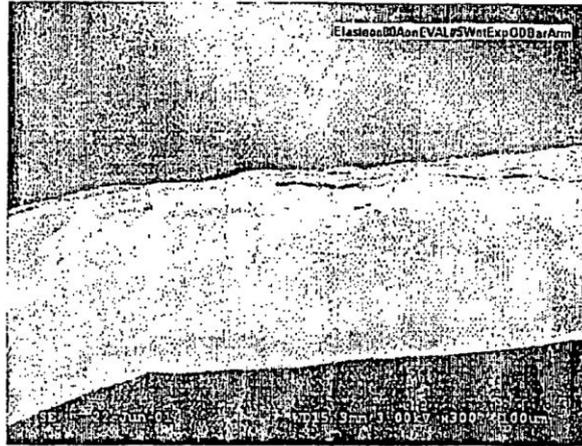


Figura 1

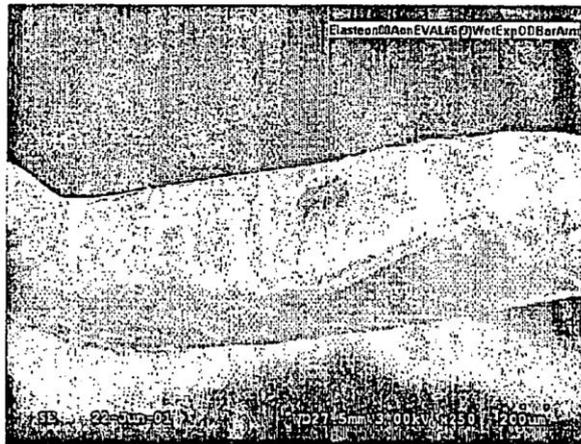


Figura 2

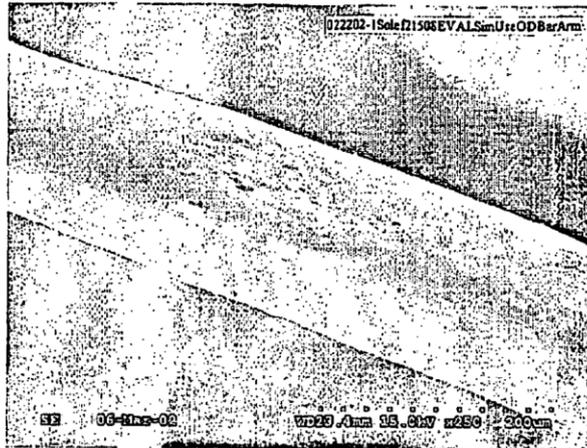


Figura 3

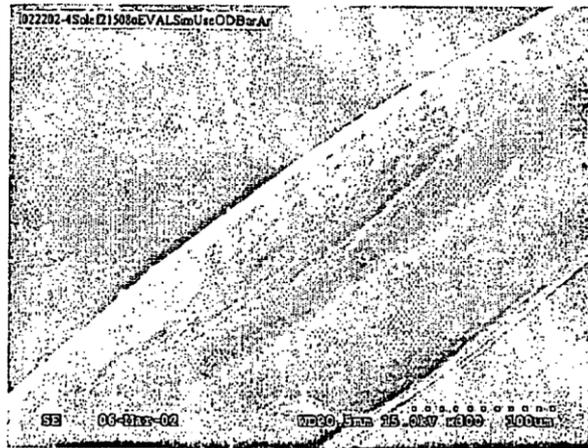


Figura 4

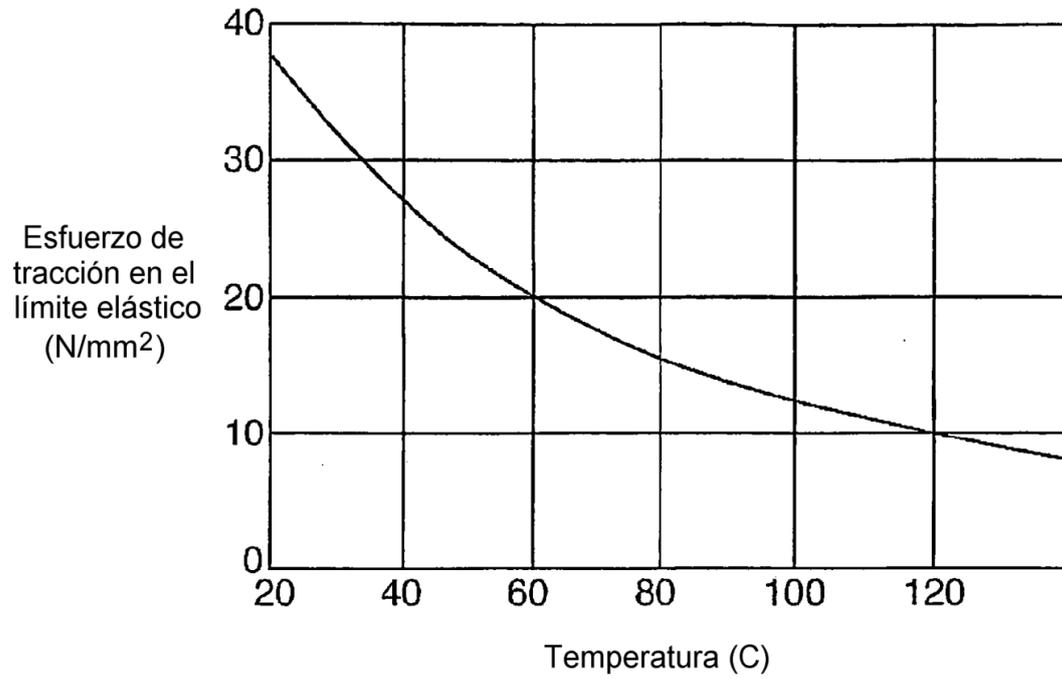


Figura 5

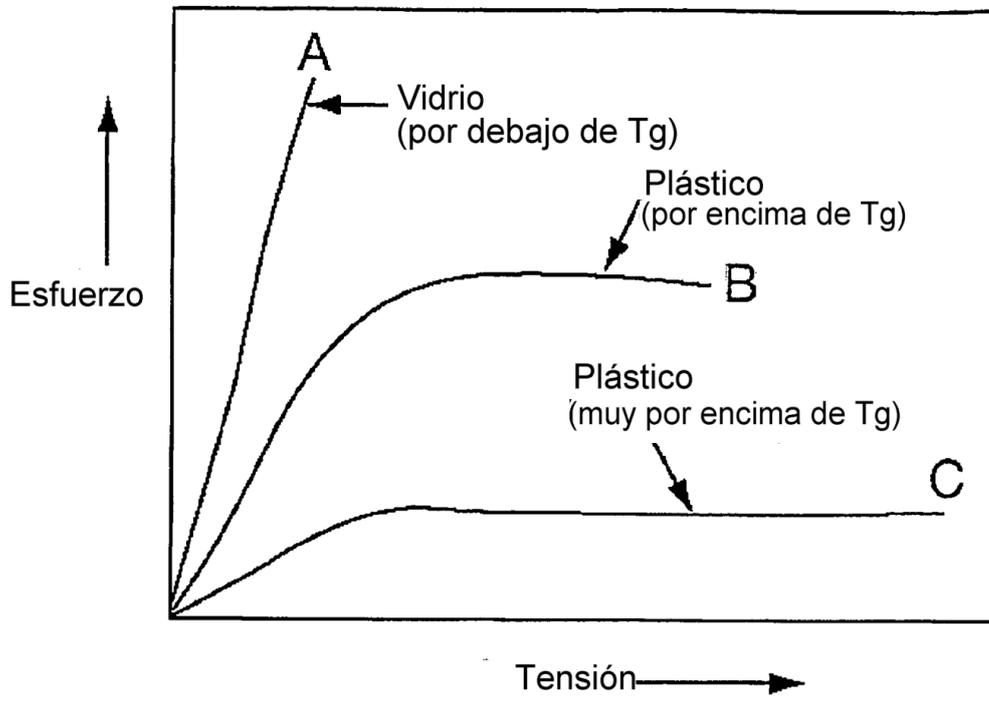


Figura 6

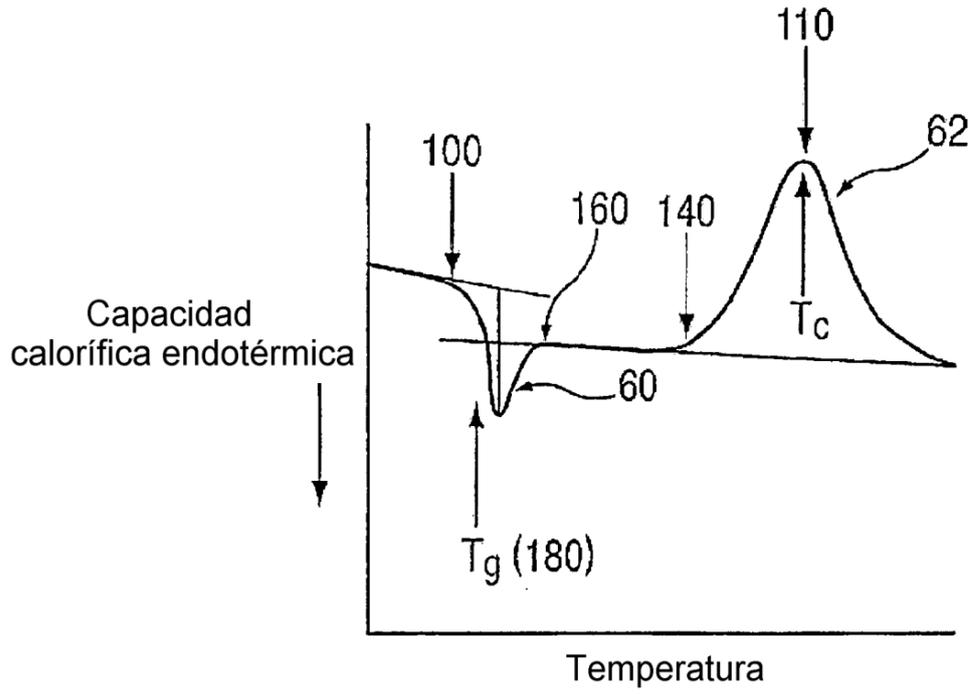


Figura 7

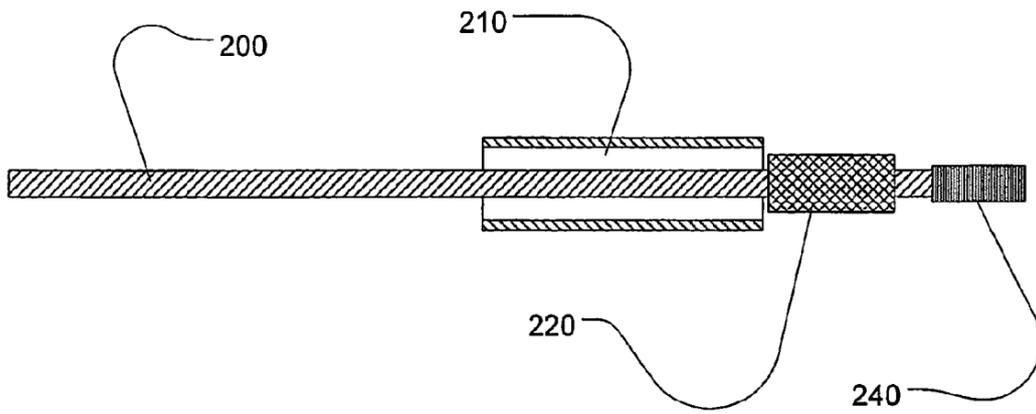


Figura 8

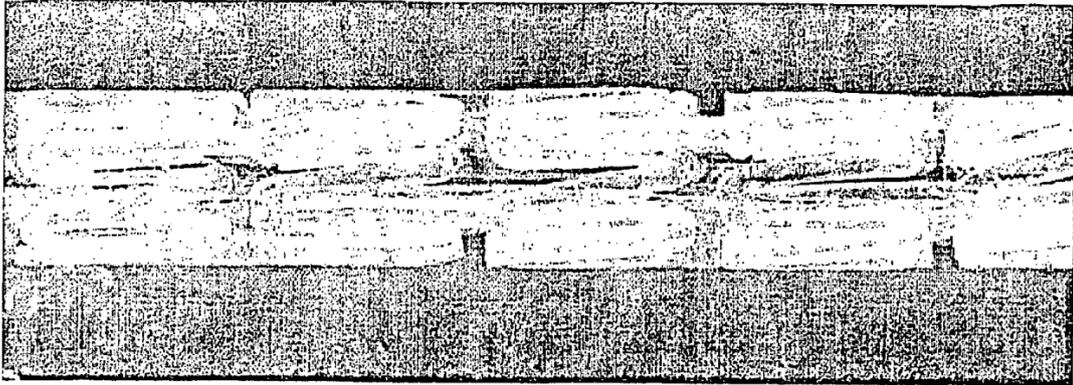


Figura 9

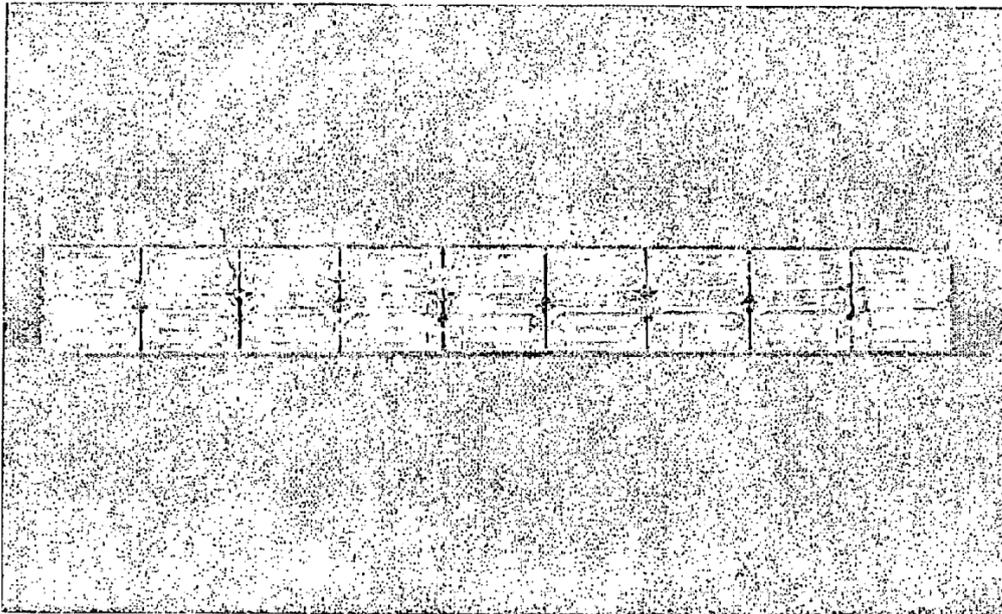


Figura 10